



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Artigo de Revisão Bibliográfica

A TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA CRÓNICA

Francisca da Cunha Tavares

PORTO, 2017

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Artigo de Revisão Bibliográfica

A TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA CRÓNICA

Francisca da Cunha Tavares

Orientador:

Professor Doutor José Barros

Assistente Graduado Sénior de Neurologia do
Centro Hospitalar do Porto

Professor Auxiliar Convidado de Neurologia do
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar,
Universidade do Porto

Coorientadora:

Dr^a. Paula Salgado

Interna de Formação Específica de Neurologia do
Centro Hospitalar do Porto

Agradecimentos

Cumpre-me, manifestar a minha gratidão às seguintes pessoas e entidades:

Ao Professor Doutor José Barros, por ter aceite o desafio de orientar este trabalho, com disponibilidade e exigência.

À Dr^a. Paula Salgado, pelo apoio e dedicação na elaboração desta dissertação, pela preocupação e paciência.

Ao ICBAS e ao CHP, por tudo o que aprendi.

À minha família, pelo apoio incondicional.

Abstract

Introduction: As a severe and incapacitating disease that usually goes underdiagnosed and undertreated, chronic migraine has a great influence in patient's life, carrying not only an important socioeconomically burden but also an enormous interference in their quality of life.

Objectives: This review aims to address the most important and recent aspects of the epidemiology, risk factors and pathophysiology of migraine, focusing later on the evidence supporting the use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine, its mechanism of action, efficacy and safety.

Methods: The bibliographic research was performed using Pubmed-Medline database, and articles published between January 2010 and December 2016 written in English or in Latin languages.

Development: Chronic migraine is a headache that occur 15 or more days in a month, during at least 3 months, in which, 8 or more of those days, has to be features of migraine headache. In general population, its prevalence sits between 1-2%, with an estimated third of the patients going without adequate treatment. The knowledge of its intricate pathophysiology mechanism is still poor, although it is being widely accepted that nociceptive stimulation promotes an activity increase the trigeminovascular pathway. Studies suggest botulinum toxin as being effective in chronic migraine treatment due to its direct action over the peripheral sensitization and indirect action over the central sensitization. On October of 2010, prophylactic use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine was approved by the Food and Drug Administration, based on phase III research evaluating migraine prophylaxis therapy study results. Several studies have supported its efficacy, safety and tolerability, with others still ongoing that try to verify these variables in long term.

Conclusion: The onabotulinumtoxinA reduces the number of days with migraine, its severity and the painkiller use, improving patient's life quality. One of its use hurdles is the associated costs.

Keywords

Chronic Migraine

Botulinum toxin

OnabotulinumtoxinA

CGRP

Medication overuse

Resumo

Introdução: A enxaqueca crónica é uma doença incapacitante, potencialmente grave, provavelmente subdiagnosticada e subtratada, com grande influência na vida do doente, acarretando um impacto socioeconómico importante, assim como uma grande interferência na qualidade de vida.

Objetivos: Este artigo de revisão pretende abordar os aspetos mais importantes e mais recentes sobre a epidemiologia, fatores de risco e fisiopatologia da enxaqueca, centrando-se posteriormente na evidência que suporta o uso de *onabotulinumtoxinA* para o tratamento da enxaqueca crónica, seu mecanismo de ação, eficácia e segurança.

Métodos: A pesquisa bibliográfica foi realizada através da base Pubmed-Medline e em artigos publicados entre janeiro de 2010 e dezembro de 2016, redigidos em inglês ou em línguas latinas.

Desenvolvimento: A enxaqueca crónica é definida como episódios de cefaleias que ocorrem em 15 ou mais dias num mês, por mais de 3 meses, com características de enxaqueca em pelo menos 8 desses dias. A sua prevalência é de 1 a 2% na população e estima-se que um terço dos doentes não é tratado adequadamente. O conhecimento sobre o seu complexo mecanismo fisiopatológico ainda é escasso, sendo aceite, que a estimulação nociceptiva seja promotora do aumento da atividade da via trigéminovascular. Estudos sugerem que a toxina botulínica é efetiva no tratamento da enxaqueca crónica, pelos seus efeitos diretos na sensibilização periférica e indiretos na sensibilização central. Em outubro de 2010, a *Food and Drug Administration* aprovou o uso da *onabotulinumtoxinA* na profilaxia da enxaqueca crónica, com base nos resultados do estudo *phase III research evaluating migraine prophylaxis therapy*. Vários estudos suportam a sua eficácia, segurança e tolerância, estando em curso outros com o propósito de estudar estas variáveis a longo prazo.

Conclusão: A *onabotulinumtoxinA* reduz o número de dias com enxaqueca, a gravidade das crises, o consumo de analgésicos, melhorando a qualidade de vida dos doentes. Uma das desvantagens associada à sua utilização são os custos.

Palavras-chave

Enxaqueca crónica

Toxina botulínica

OnabotulinumtoxinA

CGRP

Abuso medicamentoso

Abreviaturas

ACh: acetilcolina

AM: abuso medicamentoso

AMPP: *American Migraine Prevalence and Prevention*

BoNTs: *botulinum neurotoxins*

BoNT/A: *botulinum neurotoxin type A*

CGRP: *calcitonin gene-related peptide*

EC: enxaqueca crônica

EE: enxaqueca episódica

FDA: *Food and Drug Administration*

HIT- 6: *Headache Impact Test-6*

IBMS: *International Burden of Migraine Study*

ICER: *incremental cost-effectiveness ratio*

ICHD: *International Classification of Headache Disorders*

MIDAS: *Migraine Disability Assessment*

MSQ: *Migraine Specific Quality of Life Questionnaire*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

OBOT-A: *onabotulinumtoxinA*

PREEMPT: *Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy*

QALY: *quality-adjusted life year*

SNAP-25: *synaptosomal-associated protein 25*

SNARE: *soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*

SP: substância P

TRPA1: *transient receptor potential cation channel subfamily A member 1*

TRPV1: *transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*

Índice

Introdução	1
Metodologia.....	2
Definição e classificação da enxaqueca crónica (EC).....	2
Epidemiologia e o impacto da EC	3
Fatores de risco para o desenvolvimento da EC	5
Fisiopatologia da EC	6
A toxina botulínica.....	8
Mecanismo de ação da <i>onabotulinumtoxinA</i> (OBOT-A).....	9
Eficácia da OBOT-A	11
Segurança e tolerância da OBOT-A	15
Dose e técnica de administração da OBOT-A.....	17
Custos da toxina botulínica na EC.....	18
Questões sobre o uso da toxina botulínica na EC	19
Conclusão	20
Bibliografia	21

Introdução

A enxaqueca é uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo, ocupando o 6º lugar no *ranking* da Organização Mundial de Saúde.⁽¹⁾ A enxaqueca crónica é uma doença incapacitante, potencialmente grave, provavelmente subdiagnosticada e subtratada, com grande influência na vida do doente, acarretando um impacto socioeconómico importante, assim como uma grande interferência na qualidade de vida.⁽²⁾ Além de incapacitante, apresenta uma prevalência considerável, estimada em cerca de 1 a 2% na população.⁽³⁾ O seu mecanismo fisiopatológico ainda não está completamente esclarecido, contudo, a sensibilização central e periférica parecem ter um papel importante no desenvolvimento da EC.⁽⁴⁾ É frequente a associação da EC com comorbilidades complexas, assim como uma resposta subótima ao tratamento farmacológico.⁽³⁾

Uma vez estabelecido o diagnóstico de EC, o desafio prende-se com a descoberta de um tratamento apropriado. O primeiro passo engloba o controlo dos fatores predisponentes, principalmente o abuso medicamentoso (AM).⁽⁵⁾

Um dos objetivos do tratamento é a prevenção, através de uma abordagem com vista ao controlo e modificação de fatores de risco e através do tratamento farmacológico. As opções de tratamento farmacológico profilático são limitadas e estima-se que apenas um terço dos doentes tenha tratamento adequado.⁽⁶⁾ Em 2010, a OBOT-A foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA), como tratamento profilático da EC em adultos. Esta aprovação teve por base o estudo *Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy* (PREEMPT) 1 e 2, no qual se verificou uma redução significativa do número de dias e episódios de enxaqueca.^(7, 8) O protocolo de administração da OBOT-A do PREEMPT é usado na maioria dos centros de tratamento da EC.⁽⁹⁾ No que respeita ao custo-benefício, algumas questões ainda se encontram por esclarecer.

Pretendemos apresentar os aspetos mais importantes e mais recentes sobre a epidemiologia, fatores de risco e fisiopatologia da enxaqueca, centrando-nos posteriormente na evidência que suporta o uso de OBOT-A para o tratamento de EC, seu mecanismo de ação, eficácia e segurança.

Metodologia

Para a concretização desta dissertação foi realizada uma revisão bibliográfica através de uma pesquisa na base Pubmed-Medline, utilizando as palavras-chave “chronic migraine”, “migraine” e “botulinum toxin type A”. Foram incluídos artigos publicados em revistas com fator de impacto entre janeiro de 2010 e dezembro de 2016, redigidos em inglês ou em línguas latinas.

Definição e classificação da enxaqueca crônica

As mudanças na classificação e no diagnóstico diferencial da EC refletem o avanço na compreensão da condição primária, a cefaleia. Durante 30 anos foram debatidos os critérios de diagnóstico mais apropriados para a EC; continuam a ser alvo de discussão no âmbito da comunidade médica.⁽¹⁰⁾ A primeira definição de EC foi criada por *Silberstein* e *Lipton* e publicada em 1996, designada de “*transformed migraine*”. Foi oficialmente introduzida, na 2ª edição da *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-2), em 2004.⁽¹¹⁾ De acordo com os critérios de diagnósticos atuais, da ICHD-3 beta, publicados em 2013, a EC é diagnosticada quando ocorrem cefaleias em 15 ou mais dias num mês, por mais de 3 meses, com características de enxaqueca em pelo menos 8 desses dias. Fazem parte dessas características sintomas acompanhantes como, náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia e habitualmente a cefaleia apresenta resposta a triptanos ou fármacos ergotamínicos. Estas características são semelhantes quer a enxaqueca tenha ou não aura.⁽¹²⁻¹⁴⁾ A osmofobia, tem sido recentemente investigada, não fazendo parte neste momento dos critérios de diagnóstico da EC.⁽¹²⁾ A coexistência de AM não é um critério de exclusão de EC, sendo apontado, como um dos potenciais contribuintes para a cronicidade.⁽¹²⁾

Epidemiologia e o impacto da EC

Segundo *Buse et al.* um terço das cefaleias crônicas correspondem a enxaqueca crônica. A prevalência da enxaqueca crônica é de 1 a 2% na população geral, sendo cerca de 8% nos indivíduos com enxaqueca.^(12, 15) A EC é mais comum no gênero feminino, sendo que em ambos os gêneros se observa uma distribuição bimodal, com um pico entre 18-29 anos e outro entre os 40-49 anos.⁽¹⁵⁾

A EC primária é rara, sendo mais frequentemente resultado do aumento gradual da frequência da enxaqueca episódica (EE). De acordo com os resultados da *American Migraine Prevalence and Prevention* (AMPP), aproximadamente 3% dos indivíduos com EE progridem em cada ano para enxaqueca crônica.^(11, 16) Um estudo retrospectivo estimou que 1,6% das pessoas com 1 a 6 episódios por mês de EE desenvolveram EC aos 10 anos após a primeira avaliação.^(11, 16) A via de progressão para a enxaqueca crônica não é unidirecional, sendo a remissão, espontânea ou medicamentosa, possível.^(11, 16)

Dados recentes sugerem que a enxaqueca episódica e a enxaqueca crônica não diferem apenas na intensidade e frequência da cefaleia, mas também diferem na biologia.⁽⁶⁾ *Buse et al.* utilizaram os dados do estudo AMPP para avaliar a diferença dos perfis sociodemográficos e das comorbidades entre a EE e a EC. Os indivíduos com EC apresentavam uma condição socioeconômica mais desfavorecida, tinham maior probabilidade de estarem incapacitados em termos profissionais, e consequentemente menor probabilidade de terem um emprego a tempo inteiro.⁽¹⁷⁾

Dos doentes com EC, a predisposição à depressão, ansiedade e dor crônica era também 2 vezes superior. Diversas patologias respiratórias e fatores de risco cardiovasculares foram significativamente mais comuns nos pacientes com EC.^(11, 17) Também com base no estudo AMPP, *Bigal et al.* concluíram que alodinia é mais grave e mais comum nos doentes com EC.^(11, 16) Foi verificada uma correlação entre o uso excessivo de fármacos e o aparecimento da EC, particularmente, que o uso de barbitúricos e opióides durante 5 a 8 dias por mês, respetivamente, aumentam o risco de progressão para EC.⁽¹⁸⁾ A prevalência da EC devido ao AM é de 1,5% na população geral.⁽¹⁶⁾

A avaliação do impacto da enxaqueca pode ser determinado com base em questionários, dos quais são exemplos o *Migraine Disability Assessment* (MIDAS) e o *Headache Impact Test-6* (HIT- 6), ambos validados e disponíveis em diversas línguas.^(19, 20) Como se esperava os indivíduos com EC tem uma incapacidade severa (MIDAS grau IV, 78%, $p = 0,001$).⁽²¹⁾

Com base no AMPP, os indivíduos com EC perdem quase 3 vezes mais as atividades familiares devido à cefaleia, e relatam em aproximadamente 60% dos casos,

diminuição da produtividade das tarefas domésticas durante 5 ou mais dias, em 3 meses.^(21, 22)

No que respeita a atividade laboral, estudos mostram uma redução de cerca de metade da produtividade dos trabalhadores quando experienciam a enxaqueca, o que se traduz no aumento do absentismo.⁽²²⁾ *Stewart et al.*, que através dos dados do *AMPP* avaliaram o impacto na atividade profissional, concluíram que 1 em cada 5 doentes com EC relataram limitação no trabalho.⁽¹¹⁾

Em relação ao impacto da EC nos recursos de saúde, anualmente, estima-se que os custos diretos e indiretos da cefaleia sejam de 20 mil milhões de Dólares nos EUA e 27 mil milhões de Euros na Europa, com uma diferença significativa entre a EE e a EC.^(11, 16) Segundo um estudo piloto italiano, o custo médio anual por doente com EC é de 2250,0 € vs. 523,6 € na EE.⁽²³⁾ *Bigal et al.* reportaram, segundo o MIDAS, que menos de um terço dos indivíduos com EC receberam tratamento agudo específico e menos de metade revelou satisfação em relação à terapêutica. De acordo com os dados da *International Burden of Migraine Study* (IBMS), que incluiu 5 países europeus (Reino Unido, França, Alemanha, Itália, Espanha), os doentes com EC visitavam mais os cuidados de saúde primários, os hospitais e eram sujeitos a maior investigação.^(22, 24)

Fatores de risco para o desenvolvimento de EC

Há fatores que contribuem para o desenvolvimento de EC, sendo importante reconhecê-los dado poderem ser alvos terapêuticos. São classificados em fatores não modificáveis e modificáveis. Entre os primeiros encontram-se: idade, gênero feminino, nível educacional baixo, condição socioeconômica desfavorável e predisposição genética.⁽¹¹⁾ Consideram-se fatores de risco modificáveis, ineficácia do tratamento sintomático, AM, obesidade, depressão, ansiedade, acontecimentos relevantes da vida, abuso de cafeína, perturbações craniomandibulares e perturbações do sono.^(10-12, 16, 25, 26)

O uso excessivo de medicação sintomática, definido como a ingestão de analgésicos em mais de 15 dias por mês ou de triptanos em mais de 10 dias por mês, provavelmente, é o fator de risco mais importante para a progressão da EC.^(12, 16) Os fármacos mais prementes associados ao desenvolvimento da EC são: opióides, barbitúricos, agonistas dos recetores 5-HT₁ da serotonina e anti-inflamatórios não esteroides.^(12, 27)

O tratamento sintomático ineficaz é um fator de risco *major* para a progressão da EC. *Lipton et al.*, com base no AMPP demonstraram que o tratamento sintomático ineficaz da enxaqueca duplicou o risco de progressão para a EC comparativamente com o tratamento adequado.⁽²⁸⁾ Apesar do mecanismo exato subjacente a esta associação não ser claro, a ineficácia do tratamento sintomático leva ao uso mais frequente da medicação e/ou ao uso de doses crescentes.⁽²²⁾

A prevalência da EC aumenta proporcionalmente ao índice de massa corporal.^(16, 22) Um estudo provou que os indivíduos com EE e obesidade apresentam um risco 5 vezes maior de desenvolver EC do que indivíduos com um índice de massa corporal normal. A fisiopatologia subjacente a esta associação não é totalmente conhecida, mas o aumento dos níveis de leptina frequentemente associados à obesidade, mostraram aumentar a suscetibilidade à depressão cortical alastrante.^(22, 29, 30)

A relação entre as cefaleias, a ansiedade e a depressão é uma relação bidirecional. O diagnóstico de depressão e ansiedade aumenta o risco de EC; o diagnóstico de enxaqueca aumenta o risco de depressão e ansiedade.⁽²⁵⁾

Fisiopatologia da EC

A acumulação da evidência sugere que alterações estruturais, funcionais e bioquímicas ocorrem a nível cerebral nos indivíduos com EC.⁽⁴⁾ Avanços importantes na patogénese e fisiopatologia da enxaqueca têm sido permitidos pelos exames neurofisiológicos e estudos de imagem funcionais e estruturais. Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à EC ainda não estão totalmente esclarecidos,⁽³¹⁾ contudo, parece que o processamento atípico da dor, a sensibilização central e periférica, a hiperexcitabilidade cortical e a inflamação neurogénica desempenham um papel importante^(4, 32)

A dor associada à enxaqueca, tem a ativação nociceptiva da via trigéminovascular como seu principal determinante. Uma explicação aceite é que o aumento da estimulação nociceptiva promove um aumento da atividade da via de modulação descendente da dor, com um aumento do *stress* oxidativo e disfunção do processo de modulação da dor, reduzindo o limiar para o desenvolvimento de novas cefaleias.^(4, 12, 31, 33)

A via de transmissão do nervo trigémio é constituída pelo primeiro neurónio cujos axónios transmitem informações nociceptivas da face, couro cabeludo, meninges e vasos intracranianos, sendo que a resposta aumentada dos neurónios aferentes a estímulos mecânicos ou térmicos, isto é, a sensibilização periférica, pode explicar a natureza da dor latejante da enxaqueca e o agravamento com atividades e movimentos de rotina; pelo segundo neurónio do núcleo espinal do nervo trigémio, que se estende ao longo da medula espinal até ao terceiro segmento cervical, e cuja sensibilização ocorre quando há uma difusão da mesma na via trigéminovascular, o que conduz a uma hipersensibilidade do couro cabeludo ou alodinia; pelo terceiro neurónio, que se estende até ao tálamo e está em contacto com as projeções que terminam na zona cortical profunda onde esta informação é processada, podendo haver sensibilização devido à difusão da mesma informação ao tálamo, com consequente hipersensibilidade extra-cefálica.⁽³⁴⁾ A sensibilização central reflete-se pela alodinia, manifestação clínica da sensibilização do segundo e terceiro neurónios e um sinal de progressão da enxaqueca, que pode persistir mesmo após remoção do estímulo periférico.^(4, 32, 34) De acordo com os dados, os indivíduos com enxaqueca não têm alodinia inicialmente, embora após alguns anos a possam desenvolver devido à estimulação repetida da via.⁽³¹⁾ A literatura sugere que a hiperatividade neuronal se deve à libertação aumentada de mediadores pró-inflamatórios, como o *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), glutamato, substância P (SP), e/ou à regulação positiva de recetores ou canais iónicos, como *transient receptor potential cation channel subfamily V member 1* (TRPV1) e *transient receptor potential cation channel subfamily A member 1* (TRPA1).^(31, 32, 35)

O CGRP é o neuropeptídeo mais abundante na via de transmissão nociceptiva trigéminovascular, expresso em 35 a 50% dos neurónios do gânglio do trigémio.⁽⁶⁾ É um potente vasodilatador, com efeitos mediados pelos recetores do músculo liso. As projeções periféricas da via do nervo trigémio têm um papel primordial na vasodilatação neurogénica, sensibilização e inflamação.

Inicialmente, o CGRP estava envolvido na fisiopatologia da enxaqueca devido às suas propriedades vasodilatadoras periféricas, particularmente eficaz nas artérias intracranianas. Sabe-se que o CGRP induz a dilatação da artéria cerebral média e artéria meníngea média simultaneamente.⁽³⁶⁾ Foi demonstrado que o CGRP é capaz de desencadear e manter a sensibilização periférica e central, 2 mecanismos fundamentais subjacentes à EC.

O papel da inflamação neurogénica na sensibilização periférica é conhecido. O CGRP participa diretamente através de sua capacidade vasodilatadora, e indiretamente ao aumentar a liberação da SP responsável pela saída do plasma.⁽³⁷⁾ O CGRP pode desencadear a desgranulação de mastócitos com uma liberação subsequente de compostos pró-inflamatórios e inflamatórios. Finalmente, o CGRP induz a libertação de citocinas pró-inflamatórias através da ligação dos seus recetores gliais nos gânglios e nervos, levando à sensibilização dos neurónios sensitivos. Conforme supramencionado, o CGRP parece estar envolvido na sensibilização central, ao atuar a múltiplos níveis do sistema nervoso central.⁽³⁸⁾ Além disso, é um neuromodulador que interfere na transmissão do glutamato por mecanismos pré-sinápticos no corno dorsal e no núcleo do trigémio, resultando na sensibilização central.⁽³⁹⁾

São vários os dados que sugerem, que o CGRP tem um papel na depressão cortical alastrante. Sendo esta uma despolarização intensa das estruturas neuronais e gliais que se propaga lentamente sobre o córtex e deprime transitoriamente a atividade neuronal.⁽⁴⁰⁻⁴²⁾

As ações do CGRP no processo de enxaqueca podem ser ainda mais vastas, desempenhando um papel no mecanismo dos sintomas acompanhantes, nomeadamente na fofobia e nos sintomas gastrointestinais.⁽⁶⁾

A toxina botulínica

No início do século XIX, Justinus Kerner publicou o primeiro caso de botulismo, e em meados de 1895, Emile Pierre-Marie van Ermengem, um bacteriologista da Universidade de Ghent, isolou pela primeira vez *clostridium botulinum*.⁽⁴³⁾

As *botulinum neurotoxins* (BoNTs) são produzidas por bacilos de *clostridium botulinum* e sintetizadas como polipeptídeos de cadeia simples.^(32, 44, 45) São conhecidos 7 serotipos de BoNTs, classificados de A a G. Recentemente, um novo serotipo BoNT/H foi proposto, sendo necessários estudos para a sua validação.⁽⁴⁴⁾ Todos os serotipos inibem a libertação de acetilcolina (ACh), contudo as proteínas intracelulares alvo, as características físico-químicas e as suas potências são diferentes. A *botulinum neurotoxin type A* (BoNT/A) tem sido a mais amplamente estudada para fins terapêuticos.⁽⁴⁵⁾

O uso médico das BoNTs começou após a purificação da BoNT/A na forma cristalina e subsequente descoberta de que a infiltração de pequenas quantidades de BoNT/A no músculo hiperativo levava ao bloqueio da libertação da ACh nas terminações nervosas motoras, resultando num “relaxamento muscular temporário”. Este achado levou a que o primeiro uso de BoNT/A, com objetivo terapêutico, fosse o tratamento do estrabismo como alternativa à cirurgia convencional.⁽⁴⁴⁾ Após estudos pioneiros, a BoNT/A começou a ser utilizada numa variedade de condições neurológicas com origem na hiper funcionalidade do sistema colinérgico, nomeadamente, blefaroespasma, hemiespasma facial, distonia e espasticidade. Foi reconhecido que as BoNTs não podem ser consideradas exclusivamente como toxinas colinérgicas. As BoNTs atuam preferencialmente nas terminações nervosas entre o neurónio motor e as fibras musculares, mas podem bloquear da mesma forma a transmissão neuronal de outras sinapses, e diversos estudos pré-clínicos demonstraram que a BoNT/A bloqueia o Ca^{2+} , que participa na libertação de outros neurotransmissores além da ACh, incluindo aqueles envolvidos na transmissão da dor.^(44, 46)

As indicações clínicas para o uso de BoNT/A têm crescido de forma exponencial, nomeadamente no tratamento de hiperatividade do músculo esquelético e liso, na abordagem da hipersecreção (hiperidrose e sialorreia) e no tratamento da dor, em particular, na EC.^(32, 44) Recentemente, diversos estudos demonstraram a eficácia de uma única administração de BoNT/A, na região glabellar, na redução de sintomas associados à perturbação depressiva major.⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾

A 15 de outubro de 2010, a FDA aprovou a infiltração de OBOT-A em dose (155-195U) e local fixos como tratamento preventivo na EC em adultos.⁽⁵¹⁾ Da mesma forma, em 2013, *the Italian Pharmacy Agency* aprovou o uso de OBOT-A.⁽⁵²⁾ Mais recentemente, a *European Headache Federation* reconheceu o valor da OBOT-A na prevenção EC.⁽⁵³⁾

Mecanismo de ação da OBOT-A

O mecanismo de ação da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca crônica continua não completamente esclarecido.

A OBOT-A é um complexo de 900 kDa, sendo a parte ativa do complexo uma proteína de 150 kDa de cadeia simples, que contém 1296 aminoácidos, e para ser ativada precisa de ser clivada numa cadeia leve e numa cadeia pesada.⁽⁴³⁾

Na EC, as respostas à dor desorganizadas, devido a estímulos periféricos, resultam na libertação de neurotransmissores e neuropeptídeos, nomeadamente CGRP, glutamato e SP, e na ativação de canais iónicos e recetores, nos nociceptores meníngeos.^(31, 35) A SP atua nos mastócitos e induz a libertação de histamina e citocinas sendo, tal como o CGRP, um potente vasodilatador.⁽⁴⁴⁾

A transmissão neuronal inicia-se com uma série de eventos intracelulares que originam uma vesícula sináptica que se funde com a membrana do neurónio.⁽³¹⁾ Este processo é facilitado pela interação entre as proteínas da vesícula e as proteínas na superfície da membrana, nomeadamente a *synaptosomal-associated protein 25* (SNAP-25), que formam, em conjunto, o complexo *soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor* (SNARE).^(31, 51) Este complexo é fundamental para a deslocação e fusão da vesícula sináptica com a membrana. Vários autores sugerem que o mecanismo de ação da OBOT-A passa pela inibição da fusão da vesícula sináptica com a membrana, devido à clivagem da SNAP-25 pela cadeia leve da OBOT-A.^(43, 54) Como resultado do comprometimento da fusão vesicular, a OBOT-A inibe a libertação de neurotransmissores, e regula negativamente os recetores e canais iónicos importantes na nocicepção.^(31, 45, 46, 51) Diversos estudos pré-clínicos sugerem que a toxina botulínica é efetiva no tratamento da EC, pelos seus efeitos diretos na sensibilização periférica e indiretos na sensibilização central.^(4, 31, 51)

In vitro, a OBOT-A bloqueia a libertação de neuropeptídeos inflamatórios libertados pela estimulação da via do nervo trigémio, inibe a libertação da SP e reduz a libertação estimulada do CGRP, mas não a libertação basal. *Welch et al.* observaram que a BoNT/A inibe a libertação da SP em culturas embrionárias de neurónios da raiz dorsal de ratos.^(4, 55) *Durham et al.* conduziram um estudo para determinar, se a OBOT-A reduzia diretamente a secreção de CGRP em neurónios sensitivos do trigémio do rato. A OBOT-A não inibe a libertação do CGRP basal, no entanto inibe a libertação do CGRP dos neurónios, quando estes são estimulados por cloreto de potássio ou capsaicina.^(4, 51) Noutros estudos foi demonstrado, que recetores como TRPV1 medeiam a libertação de CGRP. Este recetor é expresso principalmente em neurónios sensitivos pequenos e responde a estímulos mecânicos e químicos, nomeadamente à capsaicina.⁽⁵⁶⁾ Assim, a OBOT-A tem a

capacidade de interferir no SNARE, e o tráfego do TRPV1 é dependente desse complexo, mas também pode reduzir a dor e a inflamação neurogénica induzida pela capsaicina.^{(31, 46,}

⁵⁵⁾ *Cernuda-Morollón et al.* verificaram que a OBOT-A levou a uma redução sérica na concentração de CGRP em pacientes com EC, após 1 mês (concentração média, pré-tratamento 74,1 pg/ml; pós-tratamento 51,9 pg/ml, $P < 0,001$). Observaram também que os níveis de CGRP diminuíram significativamente nos doentes considerados como responsivos à OBOT-A (concentração média, pré-tratamento 76,9 pg/ml; pós-tratamento 52,5 pg/ml, $P = 0,003$), mas não nos não responsivos (concentração média, pré-tratamento 50,5 pg/ml; pós-tratamento 51,9 pg/ml; $P > 0,05$).⁽⁵⁷⁾

OBOT-A demonstrou ser efetiva em inibir a libertação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato.⁽⁵⁵⁾ *Cui et al.* avaliaram os efeitos fisiológicos da OBOT-A na dor, através do teste de formalina no rato. Os resultados do estudo demonstraram que a injeção de OBOT-A produziu uma inibição dose-dependente da libertação de glutamato induzida pela formalina periféricamente e uma redução central da expressão de c-Fos na medula espinal. Estes achados indicam que a injeção de OBOT-A inibem a sensibilização periférica, resultando na diminuição indireta da sensibilização central.^(4, 44, 46, 55)

Burstein et al. demonstraram que a OBOT-A previne e reverte a sensibilização mecânica dos recetores nociceptivos meníngeos do tipo C, mas não do tipo Aδ. Os autores sugerem que a OBOT-A consegue este efeito, quer pela associação com canais iónicos seletivos para os recetores nociceptivos meníngeos do tipo C, quer pela redução da expressão desses canais na superfície das células e/ou redução de recetores associados, como TRPV1 e TRPA1.^(35, 58) A OBOT-A parece inibir expressão de outros recetores, como o P2X3.⁽⁵⁹⁾

Em suma, o efeito anti-nociceptivo da OBOT-A tem sido demonstrado pela inibição direta da sensibilização periférica ao impedir a libertação de neurotransmissores e neuropeptídeos, assim como a inibição da expressão de canais iónicos e recetores membranares, levando à atenuação da sensibilização central.

Eficácia da OBOT-A

Os efeitos profiláticos da OBOT-A na enxaqueca foram inicialmente observados por um cirurgião plástico ao tratar indivíduos que tinham história de enxaqueca, os quais relataram, após uso de OBOT-A, uma redução ou eliminação do número ou intensidade de cefaleias.⁽⁴³⁾

Na profilaxia da EC, ensaios randomizados, duplamente-cegos, controlados sugerem que a OBOT-A é eficaz em melhorar a sintomatologia da enxaqueca, bem como a qualidade de vida.⁽⁶⁰⁾

Como anteriormente mencionado, em outubro de 2010, a FDA aprovou o uso da OBOT-A na profilaxia na enxaqueca crónica, com base em 2 ensaios num estudo de fase III, denominado de PREEMPT 1 e 2.^(7, 8) PREEMPT foi um estudo multicêntrico, duplamente-cego, com grupo controlo de placebo, e inclui 1389 participantes, com 679 e 705 doentes no PREEMPT 1 e 2, respetivamente. Ambos os ensaios incluíram um período de rastreio de 4 semanas (semana 0), seguido de uma fase duplamente-cega de 24 semanas, durante a qual foram administrados dois ciclos de OBOT-A em paralelo com administração de placebo, às semanas 0 e 12. Os doentes que completaram a fase duplamente-cega foram candidatos a entrar na fase de ensaio aberto de 32 semanas, durante a qual foram administrados 3 ciclos de OBOT-A às 24, 36 e 48 semanas. Os resultados do tratamento eram avaliados às 24 e às 56 semanas. A dose intramuscular de OBOT-A administrada em 7 músculos específicos da cabeça e pescoço foi de 155 U em 31 locais no mínimo e de 195U em 39 locais no máximo. O PREEMPT 1 tinha como primeiro objetivo, a avaliação da frequência dos episódios de cefaleias em 28 dias às 24 semanas em comparação com a semana 0, reportadas pelo doente como cefaleia contínua de 4 ou mais horas. Fizeram parte dos objetivos secundários do PREEMPT 1, a avaliação do número de dias com cefaleias e enxaqueca em 28 dias às 24 semanas, bem como o número de episódios de enxaqueca. O objetivo primário do PREEMPT 2 era a avaliação do número de dias com cefaleia em 28 dias, às 24 semanas. Esta mudança teve por base diversos fatores, nomeadamente a viabilidade dos dados do PREEMPT 1 e a preferência expressa pela FDA, que apoia a avaliação do número de dias com cefaleia como medida de resultado da EC. As restantes variáveis em avaliação foram similares às do PREEMPT 1. O impacto na funcionalidade e na qualidade de vida foi avaliado através do HIT-6 e do *Migraine Specific Quality of Life Questionnaire* (MSQ), respetivamente.

O PREEMPT 1 não mostrou melhoria significativa na frequência dos episódios de cefaleias com o uso de OBOT-A em comparação com o placebo (-5,2 vs. -5,3; $p = 0,344$), no entanto, verificou-se uma redução significativa no número de dias com cefaleias (-7,8 vs. -6,4; $p = 0,006$), bem como no número de dias com enxaqueca (-7,6 vs. -6,1; $p = 0,002$). No

que respeita ao PREEMPT 2 verificou-se uma redução estatisticamente significativa no número de dias com cefaleias (-9,0 onabotulinumtoxinA vs. -6,7 placebo, $p < 0,001$), assim como uma resposta favoravelmente significativa à OBOT-A nas variáveis secundárias em comparação com o placebo. ^(7, 8)

Aurora et al., através dos dados do estudo PREEMPT, verificaram que dos 1384 participantes 1005 continuaram o estudo e receberam 5 ciclos de tratamento, destes 513 receberam 5 ciclos de OBOT-A e 492 receberam os primeiros 2 ciclos de placebo seguidos de 3 ciclos de OBOT-A. Às 56 semanas, a percentagem de pacientes com uma redução igual ou superior a 50% no número de dias com cefaleias foi significativamente superior naqueles que receberam apenas OBOT-A em comparação com os que receberam 2 ciclos de placebo seguidos de 3 ciclos de OBOT-A (69,6% vs. 62,8%; $p = 0,023$), o que sugere que os doentes tratados mais precocemente apresentavam melhores resultados a longo prazo. Estes achados demonstraram que existe um benefício no tratamento cumulativo com OBOT-A. ⁽⁶¹⁾

Silberstein et al. estudaram a eficácia da OBOT-A num subgrupo do estudo PREEMPT, cujos pacientes tinham EC e AM (EC+AM; 63,5% dos 1384 doentes). Às 24 semanas, os pacientes com EC+AM demonstraram uma redução significativa do número de dias com cefaleias em comparação com o placebo (-8,2 vs. -6,2; $p < 0,001$), assim como uma redução significativa do uso de triptanos após o tratamento com OBOT-A (-4,3 vs. -2,9; $p < 0,001$). Os autores concluíram, que o uso de OBOT-A não é somente efetiva nos doentes com EC sem AM, mas também naqueles que reúnem as 2 condições. ⁽⁶²⁾

Em relação ao impacto da enxaqueca crónica, foram observadas significativas melhorias estatísticas e clínicas, quer a nível funcional, quer a nível da qualidade de vida nos doentes que receberam OBOT-A quando comparados com os que receberam tratamento com placebo, verificadas através de uma redução significativa da pontuação no HIT-6 e MSQ (em ambos $p < 0,001$). ^(63, 64)

Desde o PREEMPT, têm sido vários os estudos sobre a eficácia e segurança da OBOT-A, que confirmam o resultado positivo verificado em estudos anteriores. ^(6, 65-70)

Khalil et al. realizaram um estudo prospetivo onde incluíram 254 doentes com EC. Avaliaram os resultados do tratamento 1 mês após a administração de 155U de OBOT-A, tendo verificado uma redução significativa do número de dias com cefaleia (pré-tratamento 27 vs. pós-tratamento 18; $p < 0,001$) e enxaqueca (pré-tratamento 15 vs. pós-tratamento 7; $p < 0,001$), uma redução do consumo de medicação sintomática ($p < 0,001$), assim como um aumento na qualidade de vida dos doentes (pontuação HIT-6: pré-tratamento 68,9 vs. pós-tratamento 59,2; $p < 0,001$) ⁽⁶⁷⁾

Grazzi et al., conduziram um estudo prospetivo, no qual 46 doentes completaram 3 ciclos de OBOT-A, e verificaram uma redução significativa do número de dias com cefaleia

por mês (pré-tratamento $21,7 \pm 6,8$ vs. pós-tratamento $15,6 \pm 8,7$ $p < 0,005$), assim como uma redução do consumo de medicação analgésica (pré-tratamento $20,3 \pm 67,5$ vs. pós-tratamento $14,3 \pm 8,4$ $p < 0,005$). No que diz respeito ao impacto da EC, o score MIDAS reduziu significativamente (pré-tratamento $63,1 \pm 50,1$ vs. pós-tratamento $31,4 \pm 34,1$), o score HIT-6 reduziu mas sem significância estatística (pré-tratamento $65,4 \pm 7,5$ vs. pós-tratamento $59,9 \pm 9,3$).⁽⁶⁶⁾

Pedraza et al. realizaram um estudo prospectivo com 91 doentes, onde administraram 1 ou 2 ciclos de OBOT-A (155U) a doentes com EC sem resposta ao tratamento com topiramato ou a outra medicação profilática. Avaliaram a mudança no número de dias de enxaqueca por mês e no número de dias em que os doentes recorreram à medicação sintomática ou triptanos. Os resultados do estudo revelaram, que 43 dos doentes tinham AM no início do tratamento. Dos 52 doentes que realizaram 1 ciclo de OBOT-A, após a primeira sessão observou-se uma redução significativa de todas as variáveis, apenas 12 desses doentes não mostraram benefício com 1 única administração. Nos 39 doentes que fizeram 2 administrações verificou-se uma redução significativa de todas as variáveis após o segundo ciclo de OBOT-A.⁽⁷⁰⁾

Cernuda-Morollón et al., num estudo retrospectivo com 132 pacientes, demonstraram resposta a longo prazo às injeções de OBOT-A (155-195U) em cerca de três quartos dos pacientes, após seguimento de 1 ano.⁽⁶⁵⁾

Negro et al. conduziram 2 estudos prospectivos com um seguimento de 2 anos, onde avaliaram a eficácia e segurança da OBOT-A (155-195 U) em pacientes com EC e AM. No primeiro, 155 pacientes foram tratados com 155U de OBO-T administrada trimestralmente. No segundo, 172 doentes foram tratados com 195U de OBOT-A seguindo o mesmo protocolo. Os autores verificaram que a dose mais elevada era significativamente mais eficaz em termos de redução do número de dias com enxaqueca (195U: $3,8 \pm 1,0$ vs. 155U: $6,8 \pm 2,3$; $p < 0,001$), dias de ingestão de medicação para alívio sintomático (195U: $3,7 \pm 1,3$ vs. 155U: $5,3 \pm 1,7$; $p < 0,001$) e pontuação do HIT-6 (195U: $49 \pm 6,7$ vs. 155U: $52 \pm 5,6$; $p < 0,002$).^(6, 68, 69)

Butera et al. publicaram um estudo que teve como objetivo avaliar a eficácia na prática clínica da administração de OBOT-A em doentes com EC refratária independentemente do AM. Foram tratados, trimestralmente, 44 pacientes com EC refratária sem qualquer modificação na terapia com agentes sintomáticos ou profiláticos. As principais variáveis em estudo foram o número de dias com cefaleias, dias e frequência de episódios de enxaqueca, números de horas cumulativas com cefaleias e os questionários MIDAS e HIT-6. As variáveis foram avaliadas no início do tratamento, às 12, 24 e 36 semanas. Os resultados revelaram uma melhoria estatisticamente significativa em todas as variáveis, assim como a redução, de forma espontânea, de 75% para 50% de indivíduos com AM.⁽⁷¹⁾

São poucos os ensaios que comparam a OBOT-A com fármacos orais para a profilaxia da EC. Existem 2 ensaios randomizados e duplamente-cegos que comparam a OBOT-A com o topiramato. Em ambos os estudos, verificou-se que a eficácia da OBOT-A era semelhante à do topiramato.^(32, 63) Hepp *et al.* comparam retrospectivamente a OBOT-A e medicação oral profilática (topiramato, gabapentina, antidepressivos e anti-hipertensores). A utilização de cuidados de saúde devido a cefaleias foi avaliada aos 6, 9 e 12 meses antes e depois do tratamento. Os resultados revelaram que o número de doentes que visitou o serviço de urgência e foi hospitalizado diminuiu após o início do tratamento com OBOT-A; o mesmo não se verificou com a medicação profilática oral, aumentando o recurso aos cuidados de saúde neste grupo. Os autores demonstram que as probabilidades dos doentes visitarem o serviço de urgência foram 21%, 20% e 19% inferiores e de ficarem hospitalizados foram 47%, 48% e 56% inferiores para o grupo da OBOT-A em comparação com o grupo da medicação oral profilática, aos 6, 9 e 12 meses após o tratamento, respetivamente.⁽⁷²⁾

A Shehata *et al.* compararam, através de um estudo randomizado em 29 pacientes egípcios, o uso da estimulação magnética com o uso de OBOT-A como tratamentos profiláticos da EC. Neste estudo, 15 doentes receberam OBOT-A e 14 doentes foram submetidos a 12 sessões de estimulação magnética no córtex motor esquerdo. Todos os indivíduos foram avaliados com base no calendário mensal de cefaleias, no questionário *Henry Ford Hospital Headache Disability Inventory*, no HIT-6 e na escala visual analógica de intensidade da cefaleia. As visitas de *seguimento* foram realizadas às 4, 6, 8, 10 e 12 semanas. Às 4, 6 e 8 semanas houve uma melhoria significativa, quer no número de cefaleias por mês, quer na severidade das mesmas, em ambos os grupos, em comparação com o mês anterior ao tratamento. Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($P = 0,84$). Às 10 e 12 semanas manteve-se a diferença no grupo da OBOT-A ($P < 0,02$ e $0,03$, respetivamente), no entanto, no grupo da estimulação magnética os resultados não foram estatisticamente significativos ($P = 0,07$ e $0,09$, respetivamente). Os autores concluíram que a administração de OBOT-A e a estimulação magnética têm perfis de eficácia favoráveis em doentes com EC, e apesar das suas eficácias serem comparáveis, parece que a OBOT-A tem um efeito mais sustentado no tratamento da EC.⁽⁷³⁾

Segurança e tolerância da OBOT-A

O uso da toxina botulínica é contraindicado nos pacientes com sensibilidade à BoNT/A, e deve ser usado com precaução nos indivíduos com condições neuromusculares, nomeadamente a miastenia *gravis*.⁽⁴⁵⁾

Relativamente à segurança da OBOT-A, o tratamento com 5 ciclos de OBOT-A foi geralmente bem tolerado nos estudos do PREEMPT. A maioria dos efeitos adversos foram de gravidade ligeira a moderada, e resolveram-se sem sequelas.⁽⁷⁴⁾ Segundo o PREEMPT, os efeitos adversos foram de 28,5% vs. 12,4% no grupo placebo na fase duplamente-cega, e de 34,8% para os doentes apenas tratados com 5 ciclos completos de OBOT-A, durante as 56 semanas. Os 3 principais efeitos adversos durante a fase duplamente-cega foram dor cervical (8,7% OBOT-A vs. 2,7% placebo), cefaleia (4,7% OBOT-A vs. 3,2% placebo) e enxaqueca (3,8% OBOT-A vs. 2,6% placebo). A taxa global de eventos adversos e a sua incidência diminuíram progressivamente com tratamentos repetidos. A dor cervical, a fraqueza muscular e a ptose palpebral foram os efeitos mais comumente observados quer na fase duplamente-cega, quer na fase de ensaio aberto. Os eventos adversos relatados pelos indivíduos tratados com OBOT-A foram coerentes com o perfil de segurança conhecido do fármaco quando administrados nos músculos da cabeça e pescoço. Apenas 1 doente apresentou enxaqueca intensa que motivou a ida ao hospital.⁽⁶³⁾

Dados de segurança pós-comercialização da OBOT-A, sugerem que os efeitos relativos à sua utilização podem, raramente, difundirem-se para além do local da administração. Não há registos de que a utilização da OBOT-A na EC nas doses rotuladas, tenha sido associada a algum efeito adverso grave distante do local da administração. Russo *et al.*, em 2016, reportaram um efeito adverso incomum, denominado de *The “Ram’s Horns Sign”*, que se caracterizou pelo surgimento de 2 protuberâncias simétricas na região frontal, 2 semanas após a infiltração com OBOT-A com 155U em 31 locais, que desapareceram gradualmente em 3 meses. Após o segundo ciclo, verificaram o mesmo efeito adverso, e por isso os autores administraram uma dose adicional de 5U, nas fibras mediais do músculo frontal, levando à normalização da morfologia da região frontal, em 5 dias.⁽⁷⁵⁾

Do ponto de vista imunológico, tal como todas as proteínas terapêuticas, as BoNTs têm um potencial imunogénico, têm a capacidade de induzir a formação de anticorpos. A formação de anticorpos após o tratamento com OBOT-A, raramente leva à perda de eficácia. É importante distinguir entre imunogenicidade e classificações clínicas de não-resposta primária e não-resposta secundária. A não-resposta secundária descreve a situação em que um paciente inicialmente responde à terapia, e após tratamentos sucessivos deixa de responder. A não resposta primária ocorre quando um doente não

responde à primeira e a qualquer administração subsequente. A primeira condição pode ser devido à formação de anticorpos neutralizantes. A presença de tais anticorpos nem sempre prediz a não-resposta ao tratamento, uma vez que alguns doentes com anticorpos neutralizantes mantêm resposta ao tratamento com BoNTs.⁽⁷⁶⁾ Por outro lado, muitos doentes considerados clinicamente não responsivos, não apresentam anticorpos neutralizantes detetáveis. Numa meta-análise de 16 estudos com OBOT-A, dos 2240 doentes 11 desenvolveram anticorpos, mas apenas 3 se tornaram não responsivos à OBOT-A.^(43, 77)

Em relação ao perfil de segurança, num estudo com seguimento de 36 semanas, comparando a OBOT-A com o topiramato, verificaram que 18 (69,2%) dos 26 indivíduos tratados com OBOT-A relataram no total 41 efeitos adversos, particularmente relacionados com fraqueza muscular nos músculos da cabeça e pescoço. Comparativamente, 25 (86,2 %) dos 29 doentes tratados com topiramato referiram um total de 87 eventos adversos, principalmente efeitos sistémicos, como défices cognitivos, parestesias, perda de peso e de apetite.⁽⁵⁶⁾

Não existem estudos a longo prazo, que contemplem a segurança, eficácia e tolerância da OBOT-A. Decorrem estudos com esse propósito, um estudo fase IV, *Chronic migraine OnabotulinumtoxinA Prolonged Efficacy Open Label*, que tem como objetivo investigar a segurança, eficácia e tolerância em 9 ciclos de OBOT-A administradas a cada 12 semanas,^(12, 44, 78) e outro estudo de fase IV intitulado de CLARITY, que pretende estudar a durabilidade do benefício de OBOT-A na EC, na prática clínica.

Dose e técnica de administração da OBOT-A

A BoNT/A é comercializada nas formas OBOT-A (BOTOX[®]), abobotulinumtoxin/A (Dysport[®]) e incobotulinumtoxin/A (Xeomin[®]). O BOTOX[®] liofilizado está disponível em frascos de 100U ou 200U de BoNT/A, e é diluído com 2 ml ou 4 ml de solução salina a 0,9% para produzir uma concentração de 5,0 ou 2,5 U por 0,1 ml, respectivamente. O Dysport[®] contém 500U de BoNT/A e o XEOMIN[®] liofilizado está disponível em frascos contendo 50U ou 100U de BoNT/A. Apenas o BOTOX[®] está aprovado para o tratamento da EC.⁽⁴⁵⁾

Ao longo dos anos, foram testadas diversas doses e técnicas de administração, sendo que o princípio da administração é em dose fixa e local fixo.⁽⁹⁾

Todas as técnicas advogam a administração da OBOT-A nos seguintes músculos: prócero, corrugador, frontal, temporal, occipital, paraespinais cervicais e trapézio. Numa das primeiras publicações sobre o esquema de administração, os autores defendiam, para além de 2 injeções em cada corrugador e 1 na linha média do músculo prócero, 5 injeções por cada músculo frontal. Em 2009, *Silberstein* modificou ligeiramente a técnica, passando a 32 injeções uma dose total de 130-160U.⁽⁴⁶⁾

Nova alteração em 2010, segundo o PREEMPT, protocolo usado correntemente, onde é recomendada a administração em 31 pontos num total 155U por ciclo, cada infiltração com 5U/0,1 ml. O valor de U representa uma dose estimada de injeção intraperitoneal de toxina letal em 50% de ratinhos (18-20 gramas). A infiltração deve ser realizada bilateralmente em todos os músculos, excepto no músculo prócero, com a seguinte distribuição de dose: prócero (5U), corrugador (1x5U), frontal (2x5U), temporal (5x4U), occipital (3x5U), paraespinal cervical (2x5U), trapézio (3x5U). De acordo com a gravidade da cefaleia, podem ser feitas até 8 injeções adicionais em 3 áreas musculares específicas (occipital, temporal e trapézio), sendo neste caso a dose máxima de 195U em 39 pontos. O objetivo desta técnica é atingir ramos do nervo trigémio, ramos do nervo occipital, bem como os ramos sensitivos dos segmentos cervicais C3-C5. O tamanho da agulha recomendado é de 30-Gauge, devendo a sua aplicação ser feita num ângulo de 45° com o plano da cabeça e pescoço, ou 90° dependendo do local da infiltração. Cada ciclo de administração de OBOT-A deverá ser realizado a cada 12 semanas. Uma vez aberto o frasco com OBOT-A deve ser administrado ou armazenado a 2-8° C e utilizado no prazo de 24h.^(9, 52)

Jabbari advoga outro esquema de administração de OBOT-A, com a seguinte distribuição: prócero (5U), corrugador (1x5U), frontal (3x5U), temporal (2X15U), occipital (1x10U), paraespinal (3X10U). O trapézio não está incluído. A vantagem deste método é a utilização de menos locais de administração e utilização de dose total de 185-195U. Realizaram um estudo prospetivo onde avaliaram o nível de satisfação de 50 doentes com

base no *Patient global impression of change*, e 72% dos indivíduos reportaram melhoria da sua condição para 'muito melhor' após o primeiro ciclo de tratamento.⁽⁷⁹⁾

Custos da toxina botulínica na EC

Apesar do PREEMPT ter estabelecido a eficácia, segurança e tolerância da OBOT-A, o seu impacto sobre os recursos de saúde é, ainda, pouco conhecido. Torna-se premente estabelecer a relação custo-benefício da OBOT-A na EC, uma vez que uma das maiores preocupações inerente ao seu uso é o custo.

Rothrock et al. publicaram, recentemente, dados de um ensaio aberto com 230 indivíduos com EC refratária a 2 ou mais fármacos profiláticos e que foram submetidos a 2 ciclos de OBOT-A. Os autores compararam durante 6 meses a frequência e o custo associado aos recursos de saúde, nomeadamente visitas ao serviço de urgência, ao serviço de atendimento de urgência ou hospitalização, antes e depois do tratamento. Os resultados revelaram que, os doentes tiveram 55% menos idas ao serviço de urgência, 59% menos visitas ao atendimento urgente e foram 57% menos internados ($P < 0,01$ para todas as variáveis). A análise de custos relacionados com o tratamento resultou numa redução média de 1219,33 \$/paciente.⁽⁸⁰⁾

Batty et al. avaliaram a relação custo-eficácia da OBOT-A na EC no Reino Unido. Como métodos do estudo foi utilizado o modelo *Markov* e foram usados os dados de eficácia do PREMMPT. Aos 2 anos, o tratamento com OBOT-A resultou num aumento nos custos de 1,367£ e num aumento da *quality-adjusted life year* (QALY) de 0,1 em comparação com o placebo, o que resultou num *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER) de 15,028 £.⁽⁸¹⁾ O tratamento com OBOT-A reduziu o número de dias com cefaleia em cerca de 38 dias por ano, a um custo de 18 £ por dia de cefaleia que foi evitada.⁽⁸¹⁾

Ruggeri et al. realizaram um outro estudo, cujo objetivo era estimar o ICER da OBOT-A no tratamento da EC em comparação com o placebo, tendo por base a perspetiva do serviço de saúde e sociedade italiana. Na execução do estudo foram utilizados dados de 688 indivíduos incluídos no estudo PREEMPT e foi aplicado o modelo de *Markov*. Durante um período de 2 anos, os custos totais do uso da OBOT-A foram de 3,274 €, com um ganho de 1,34 QALYs. Em contrapartida, os custos do grupo controlo foram de 2,395 €, com um ganho de 1,24 QALYs. Houve um incremento nos custos em 889 €, em comparação com um ganho de 0,09 QALYs com o uso de OBOT-A. A relação entre os custos e a QALYs gerou uma ICER de 9,407 €/QALY. Assim, a ICER é favorável em relação ao uso de OBOT-A face ao valor considerado pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) de 20,000 Euros a 40,000 €/QALY.⁽⁸²⁾

Questões sobre o uso da toxina botulínica na EC

Uma das questões em discussão é se os doentes com ou sem AM respondem de forma diferente e se o AM deve ser tratado antes do tratamento com OBOT-A. O NICE recomenda que o AM seja abordado antes do tratamento com OBOT-A.⁽⁸³⁾ A maioria dos autores está de acordo com a retirada da terapêutica com analgésicos antes de se iniciar o tratamento; uma minoria dos especialistas na área das cefaleias sugere que haja simultaneidade dos 2 processos.⁽³²⁾ De facto, recentemente, *Ahmed et al.* conduziram um estudo com 434 doentes com EC, e os resultados demonstraram que a resposta à OBOT-A é independente do consumo de analgésicos. Não é clara a identificação do subgrupo de doentes com maior probabilidade de responder à OBOT-A.⁽⁸⁴⁾

Outra questão que precisa de ser clarificada é a duração do tratamento, variável essa com impacto na relação custo-eficácia. *Ahmed et al.* verificaram num estudo que incluiu 85 doentes com EC, com um seguimento de 2 anos, que dos doentes que conseguiram remissão para EE, 21% voltaram à condição inicial e recomeçaram o tratamento. Os autores propõem uma meta para o fim do tratamento, nomeadamente uma redução do número de dias com cefaleia para menos de 10 dias durante 3 meses, considerando aqueles com maior risco para a recidiva de EC os que tem 10 a 14 cefaleias por mês.⁽³²⁾ *Rothrock et al.* mostraram que 67% dos 230 doentes incluídos continuaram com o tratamento após 2 anos; os critérios para o prolongamento do tratamento não eram claros. São escassos os estudos que comparam a duração do tratamento com OBOT-A, permanecendo por esclarecer esta questão.⁽⁸⁰⁾

Conclusão

A EC é uma condição com um importante impacto socioeconómico, subdiagnosticada e por isso subtratada. Trata-se de uma doença que necessita de um maior reconhecimento por parte dos clínicos. A par disto, o tratamento existente nem sempre tem os melhores resultados. O entendimento de que a ação da BoNT/A é alargada, que se estende para além da interferência na libertação da ACh, tem-lhe conferido um crescente e importante papel no tratamento da EC. Tem sido atribuído à BoNT/A um papel na inibição de neurotransmissores e neuropeptídeos, assim como na inibição da expressão de recetores membranares, conduzindo a uma interrupção dos mecanismos de sensibilização periférica e central.

A OBOT-A é benéfica no tratamento EC, segura e bem tolerada, mostrando-se vantajosa em relação a outras terapêuticas. Reduz o número de dias com enxaqueca, a gravidade das crises, a toma de analgésicos, interferindo positivamente na funcionalidade e qualidade de vida dos doentes. Há poucos estudos que se debruçam sobre os custos da aplicação de OBOT-A na EC, no entanto, estes ainda parecem ser onerosos, podendo contudo a longo prazo, dado a sua significativa eficácia, traduzir-se numa redução dos custos associados aos cuidados e tratamento prestados a doentes com EC refratária.

Apesar da existência de muitos estudos, que revelam os benefícios da OBOT-A no tratamento da EC, ainda, existem algumas questões por esclarecer, nomeadamente a duração ideal do tratamento com OBOT-A, bem como a identificação do subgrupo de doentes mais responsivos à OBOT-A.

Bibliografia

1. Steiner TJ, Birbeck GL, Jensen RH, Katsarava Z, Stovner LJ, Martelletti P. Headache disorders are third cause of disability worldwide. *J Headache Pain*. 2015;16:58.
2. Buse DC, Lipton RB. Global perspectives on the burden of episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2013;33(11):885-90.
3. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Fofi L, Piroso S. Chronic migraine: treatability, refractoriness, pseudo-refractoriness. *J Headache Pain*. 2015;16(Suppl 1):A39.
4. Mathew NT. Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications. *Headache*. 2011;51 Suppl 2:84-92.
5. Negro A, Martelletti P. Chronic migraine plus medication overuse headache: two entities or not? *J Headache Pain*. 2011;12(6):593-601.
6. Negro A, Curto M, Lionetto L, Giamberardino MA, Martelletti P. Chronic migraine treatment: from OnabotulinumtoxinA onwards. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(10):1217-27.
7. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):793-803.
8. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):804-14.
9. Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Binder WJ. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50(9):1406-18.
10. Valade D. Chronic migraine. *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169(5):419-26.
11. Manack AN, Buse DC, Lipton RB. Chronic migraine: epidemiology and disease burden. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(1):70-8.
12. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(8):455-64.
13. Yalin OO, Uluduz D, Ozge A, Sungur MA, Selekler M, Siva A. Phenotypic features of chronic migraine. *J Headache Pain*. 2016;17:26.
14. Olesen J. ICHD-3 beta is published. Use it immediately. *Cephalalgia*. 2013;33(9):627-8.

15. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2012;52(10):1456-70.
16. Burshtein R, Burshtein A, Burshtein J, Rosen N. Are Episodic and Chronic Migraine One Disease or Two? *Curr Pain Headache Rep*. 2015;19(12):53.
17. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(4):428-32.
18. Cho S-J C. Risk factors of chronic daily headache or chronic migraine. *Curr Pain Headache*. 2015;19:465.
19. Stewart WF LR, Whyte J et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology*. 2010;53:988–94.
20. Yang M R-BR, Varon SF, Kosinski M. Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2011;31:357–67.
21. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*. 2011;31(3):301-15.
22. Diener HC, Solbach K, Holle D, Gaul C. Integrated care for chronic migraine patients: epidemiology, burden, diagnosis and treatment options. *Clin Med (Lond)*. 2015;15(4):344-50.
23. Berra E, Sances G, De Icco R, Avenali M, Berlangieri M, De Paoli I, et al. Cost of Chronic and Episodic Migraine. A pilot study from a tertiary headache centre in northern Italy. *J Headache Pain*. 2015;16:532.
24. Bloudek LM SM, Buse DC et al. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study. *J Headache Pain*. 2012;13:361–78.
25. Sheeler RD, Garza I, Vargas BB, O'Neil AE. Chronic Daily Headache: Ten Steps for Primary Care Providers to Regain Control. *Headache*. 2016;56(10):1675-84.
26. Lucchesi C, Baldacci F, Cafalli M, Dini E, Siciliano G, Bonuccelli U, et al. P041. Analysis of body mass index, psychiatric comorbidity, sleep-wake pattern and occurrence of fatigue in episodic and chronic migraine patients. *J Headache Pain*. 2015;16(Suppl 1):A188.
27. Moriarty M, Mallick-Searle T. Diagnosis and treatment for chronic migraine. *Nurse Pract*. 2016;41(6):18-32.
28. Lipton RB et al. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*. 2015;84, 688–95.
29. Kitamura E, Kanazawa N, Hamada J. Hyperleptinemia increases the susceptibility of the cortex to generate cortical spreading depression. *Cephalalgia*. 2015;35(4):327-34.

30. Rubino E, Govone F, Vacca A, Gai A, Boschi S, Zucca M, et al. O057. Altered plasma adipokines concentrations in chronic migraine. *J Headache Pain*. 2015;16(Suppl 1):A56.
31. Aurora SK, Brin MF. Chronic Migraine: An Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies. *Headache*. 2016;57(1):109-25.
32. Gooriah R, Ahmed F. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: a critical appraisal. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1003-13.
33. Sohn JH, Kim CH, Choi HC. Differences in central facilitation between episodic and chronic migraineurs in nociceptive-specific trigeminal pathways. *J Headache Pain*. 2016;17:35.
34. Nosedà R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain*. 2013;154 Suppl 1.
35. Burstein R, Zhang X, Levy D, Aoki KR, Brin MF. Selective inhibition of meningeal nociceptors by botulinum neurotoxin type A: therapeutic implications for migraine and other pains. *Cephalalgia*. 2014;34(11):853-69.
36. Asghar MS HA, Amin FM, et al. Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol*. 2011;69:635-45.
37. Raddant AC RA. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. *Expert Rev Mol Med* 2011;13:e36.
38. Bernstein C BR. Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. *J Clin Neurol*. 2012;8:89-99.
39. Eftekhari S SC, Calamari A, et al. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience* 2010;169:683-96.
40. Eikermann-Haerter K NA, Ayata C. Spreading depression and the clinical correlates of migraine. *Rev Neurosci* 2013;24:353-63.
41. Zhang X LD, Nosedà R, et al. . Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. *J Neurosci*. 2010;30:8807-14.
42. Zhang X LD, Kainz V, et al. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Ann Neurol*. 2011;69:855-65.
43. Whitcup SM, Turkel CC, DeGryse RE, Brin MF. Development of onabotulinumtoxinA for chronic migraine. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1329:67-80.
44. Luvisetto S, Gazerani P, Cianchetti C, Pavone F. Botulinum Toxin Type a as a Therapeutic Agent against Headache and Related Disorders. *Toxins (Basel)*. 2015;7(9):3818-44.

45. Silberstein SD. The Use of Botulinum Toxin in the Management of Headache Disorders. *Semin Neurol*. 2016;36(1):92-8.
46. Schaefer SM, Gottschalk CH, Jabbari B. Treatment of Chronic Migraine with Focus on Botulinum Neurotoxins. *Toxins (Basel)*. 2015;7(7):2615-28.
47. Demiryurek BE, Ertem DH, Tekin A, Ceylan M, Aras YG, Gungen BD. Effects of onabotulinumtoxinA treatment on efficacy, depression, anxiety, and disability in Turkish patients with chronic migraine. *Neurol Sci*. 2016;37(11):1779-84.
48. Finzi E, Rosenthal NE. Treatment of depression with onabotulinumtoxinA: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2014;52:1-6.
49. Magid M, Finzi E, Kruger TH, Robertson HT, Keeling BH, Jung S, et al. Treating depression with botulinum toxin: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Pharmacopsychiatry*. 2015;48(6):205-10.
50. Parsaik AK, Mascarenhas SS, Hashmi A, Prokop LJ, John V, Okusaga O, et al. Role of Botulinum Toxin in Depression. *J Psychiatr Pract*. 2016;22(2):99-110.
51. Szok D, Csati A, Vecsei L, Tajti J. Treatment of Chronic Migraine with OnabotulinumtoxinA: Mode of Action, Efficacy and Safety. *Toxins (Basel)*. 2015;7(7):2659-73.
52. Liberini P, Pari E, Gazzina S, Caratozzolo S, Rao R, Padovani A. Technique of injection of onabotulinumtoxin A for chronic migraine: the PREEMPT injection paradigm. *Neurol Sci*. 2014;35 Suppl 1:41-3.
53. Martelletti P, Katsarava Z, Lampl C, Magis D, Bendtsen L, Negro A, et al. Refractory chronic migraine: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2014;15:47.
54. Matak I, Lackovic Z. Botulinum neurotoxin type A: Actions beyond SNAP-25? *Toxicology*. 2015;335:79-84.
55. Oh HM, Chung ME. Botulinum Toxin for Neuropathic Pain: A Review of the Literature. *Toxins (Basel)*. 2015;7(8):3127-54.
56. Edvinsson J, Warfvinge K, Edvinsson L. Modulation of inflammatory mediators in the trigeminal ganglion by botulinum neurotoxin type A: an organ culture study. *J Headache Pain*. 2015;16:555.
57. Cernuda-Morollon E, Ramon C, Martinez-Camblor P, Serrano-Pertierra E, Larrosa D, Pascual J. OnabotulinumtoxinA decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine. *Pain*. 2015;156(5):820-4.
58. Zhang X, Strassman AM, Novack V, Brin MF, Burstein R. Extracranial injections of botulinum neurotoxin type A inhibit intracranial meningeal nociceptors' responses to stimulation of TRPV1 and TRPA1 channels: Are we getting closer to solving this puzzle? *Cephalalgia*. 2016;36(9):875-86.

59. Barbanti P, Egeo G, Fofi L, Aurilia C, Piroso S. Rationale for use of onabotulinum toxin A (BOTOX) in chronic migraine. *Neurol Sci.* 2015;36 Suppl 1:29-32.
60. Ramachandran R, Yaksh TL. Therapeutic use of botulinum toxin in migraine: mechanisms of action. *Br J Pharmacol.* 2014;171(18):4177-92.
61. Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, DeGryse RE, Turkel CC, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand.* 2014;129(1):61-70.
62. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci.* 2013;331(1-2):48-56.
63. Frampton JE. OnabotulinumtoxinA (BOTOX(R)): a review of its use in the prophylaxis of headaches in adults with chronic migraine. *Drugs.* 2012;72(6):825-45.
64. Lipton RB, Rosen NL, Ailani J, DeGryse RE, Gillard PJ, Varon SF. OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine over one year of treatment: Pooled results from the PREEMPT randomized clinical trial program. *Cephalalgia.* 2016;36(9):899-908.
65. Cernuda-Morollón R, Ramón-LAR, Riesco N, et al. Long-term experience with onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine: what happens after one year? *Cephalalgia.* 2015;35:864-68.
66. Grazi L, Usai S. Onabotulinum toxin A (Botox) for chronic migraine treatment: an Italian experience. *Neurol Sci.* 2015;36 Suppl 1:33-5.
67. Khalil M, Zafar HW, Quarshie V, Ahmed F. Prospective analysis of the use of OnabotulinumtoxinA (BOTOX) in the treatment of chronic migraine; real-life data in 254 patients from Hull, U.K. *J Headache Pain.* 2014;15:54.
68. Negro A CM, Lionetto L, et al. OnabotulinumtoxinA 155 U in medication overuse headache: a two years prospective study. *Springerplus.* 2015;4:826.
69. Negro A CM, Lionetto L, et al. A two years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA 195 U in medication overuse headache: a real-world experience. *J Headache Pain.* 2015;17:1.
70. Pedraza MI, de la Cruz C, Ruiz M, Lopez-Mesonero L, Martinez E, de Lera M, et al. OnabotulinumtoxinA treatment for chronic migraine: experience in 52 patients treated with the PREEMPT paradigm. *Springerplus.* 2015;4:176.
71. Butera C, Colombo B, Bianchi F, Cursi M, Messina R, Amadio S, et al. Refractory chronic migraine: is drug withdrawal necessary before starting a therapy with onabotulinum toxin type A? *Neurol Sci.* 2016;37(10):1701-6.

72. Hepp Z, Rosen NL, Gillard PG, Varon SF, Mathew N, Dodick DW. Comparative effectiveness of onabotulinumtoxinA versus oral migraine prophylactic medications on headache-related resource utilization in the management of chronic migraine: Retrospective analysis of a US-based insurance claims database. *Cephalalgia*. 2016;36(9):862-74.
73. Shehata HS, Esmail EH, Abdelalim A, El-Jaafary S, Elmazny A, Sabbah A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus botulinum toxin injection in chronic migraine prophylaxis: a pilot randomized trial. *J Pain Res*. 2016;9:771-7.
74. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache*. 2011;51(9):1358-73.
75. Russo A, Silvestro M, Tessitore A, Tedeschi G. The "Ram's Horns Sign": A Case Report of an Unusual Side Effect of OnabotulinumtoxinA in a Chronic Migraine Patient. *Headache*. 2016;56(10):1656-8.
76. Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, Gallagher CJ. Immunogenicity of botulinum toxins. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013;120(2):275-90.
77. Diener HC, Dodick DW, Turkel CC, Demos G, Degryse RE, Earl NL, et al. Pooled analysis of the safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine. *Eur J Neurol*. 2014;21(6):851-9.
78. Blumenfeld AM, Aurora SK, Laranjo K, Papapetropoulos S. Unmet clinical needs in chronic migraine: Rationale for study and design of COMPEL, an open-label, multicenter study of the long-term efficacy, safety, and tolerability of onabotulinumtoxinA for headache prophylaxis in adults with chronic migraine. *BMC Neurol*. 2015;15:100.
79. Jabbari B. Migraine and other primary headaches. In *Botulinum Toxin Treatment of Pain Disorders*. Springer-Verlag: New York, NY, USA. 2015;pp. 49–67.
80. Rothrock JF, Bloudek LM, Houle TT, Andress-Rothrock D, Varon SF. Real-world economic impact of onabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine. *Headache*. 2014;54(10):1565-73.
81. Batty AJ, Hansen RN, Bloudek LM, Varon SF, Hayward EJ, Pennington BW, et al. The cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA for the prophylaxis of headache in adults with chronic migraine in the UK. *J Med Econ*. 2013;16(7):877-87.
82. Ruggeri M. The cost effectiveness of Botox in Italian patients with chronic migraine. *Neurol Sci*. 2014;35 Suppl 1:45-7.
83. 260. Ntag. Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine. 2012.
84. Ahmed F, Zafar HW, Buture A, Khalil M. Does analgesic overuse matter? Response to OnabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine with or without medication overuse. *Springerplus*. 2015;4:589.

